INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°13

BUSCA REALIZADA EM 21 DE ABRIL DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

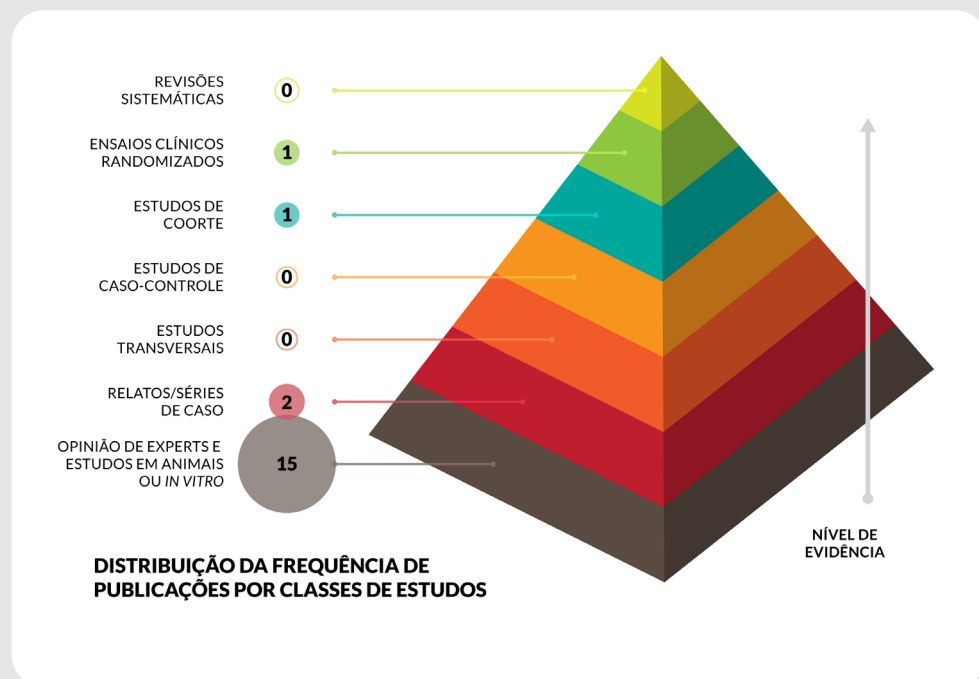
OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 19 ARTIGOS E 25 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Três coortes foram avaliadas: pacientes que receberam hidroxicloroquina (HC) (n = 97), pacientes que receberam hidroxicloroquina e azitromicina (HC+AZ) (n = 113) e pacientes não expostos a hidroxicloroquina (sem HC) (n = 158). Nos três grupos, houveram mortes de pacientes: HC – 27 mortes (27,8 %), HC+AZ – 25 mortes (22,1 %) e sem HC – 18 mortes (11,4 %). A análise da associação das terapias (HC+AZ) com o risco de morte geral demonstrou que o grupo HC teria maior risco de morte por qualquer causa quando comparado ao grupo sem HC (p = 0,03). Não houve diferença em mortalidade na comparação do grupo HC+AZ com o grupo sem HC (p = 0,72). O uso de HC com ou sem a AZ não reduziu a mortalidade dos pacientes. Pelo contrário, o uso de apenas HC foi associado a um risco maior de morte quando comparado ao atendimento padrão, ou seja, sem HC. A necessidade da ventilação mecânica nos três grupos também foi estimada, mas não apresentou diferença significativa (p = 0,547).[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9/11 critérios foram atendidos. Como limitações destacam-se a impossibilidade de randomização dos tratamentos, devido a temporalidade retrospectiva e a possível influência dos fatores de confusão, mesmo com a detecção e ajuste de alguns desses fatores.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ÁFRICA DO SUL, AUSTRÁLIA, BRASIL, ESPANHA, EUA, FRANÇA E JAPÃO*

Neste artigo, os autores defendem o uso da hidroxicloroquina para profissionais de saúde, ou qualquer pessoa assintomática, em contato próximo com pacientes com COVID-19. Contudo, desaconselham seu uso pela população em geral, por causa dos potenciais riscos de efeitos adversos. Sugerem que o tratamento pós-exposição seja feito com uma dose de 6 mg/kg/dia (primeiro dia) seguida de 5mg/kg/dia (limite máximo de 600 mg/dia). Propõem que a duração do regime pós-exposição deva compreender o período de contato com um paciente positivo, ou, no caso de exposição repetida, que a duração deva ser de, no mínimo, 10 dias para atingir uma concentração sanguínea no estado de equilíbrio. Justificam que, dada a falta de terapias eficazes, vale a pena correr o risco do uso de HCQ, uma vez que se trata de um medicamento barato, acessível, e com segurança conhecida. Para confirmar a ideia defendida, os autores sugerem que protocolos clínicos sejam desenvolvidos com urgência, a fim de comprovar o potencial efeito benéfico da hidroxicloroquina (HCQ) como um tratamento pós-exposição, para pessoas comprovadamente expostas ao SARS-CoV-2. Por fim, alertam que sua administração deva ser feita sob controle médico, para evitar possíveis efeitos colaterais e evitar um uso descontrolado que leve a desabastecimento.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Embora não tenha sido apresentada metodologia para seleção dos artigos, o documento traz uma vasta revisão da literatura sobre o tema proposto, coerente com as ideias defendidas pelos autores. Ressalta-se que já existem propostas de ensaios clínicos para uso da cloroquina/hidroxicloroquina, tanto pré-exposição quanto pós-exposição ao SARS-COV-2, voltados aos profissionais de saúde, que corroboram a proposta dos autores.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *MARROCOS*

O centro de controle de doenças (CDC) publicou em março a ausência de medicamento aprovado pelo órgão regulatório americano (FDA) para o tratamento da COVID-19. Neste momento, somente há medidas de prevenção e controle da doença e de suporte: suplementação de oxigênio e ventilação mecânica. A cloroquina (CQ) e Hidroxicloroquina (HCQ) têm sido alvo de muitos estudos a fim de encontrar uma resposta terapêutica para a COVID-19. Em estudo *in vitro* foi demonstrada atividade antiviral da HCQ e CQ contra SARS-CoV-2. O mecanismo da atividade antiviral pode se dar pelo aumento do pH endossômico, interferindo na fusão do vírus com a célula, bem como na glicosilação de receptores celulares do SAR-CoV. Os autores relatam que a HCQ e a CQ possuem mecanismos de ação semelhantes, mas a HCQ é prescrita para longos períodos. Estudos *in vitro* confirmam esses achados e, assim, o efeito imunomodulador da droga poderia melhorar a atividade antiviral *in vivo*. Os autores trazem que pesquisadores chineses recomendam o uso de 500mg por 10 dias. O Instituto Mediterrâneo de Infecção recomenda o uso da CQ. De acordo com estudo francês, a HCQ/azitromicina somente deve ser administrada em pacientes em condição grave da doença. Na França, a cloroquina deve ser usada com restrição. Em Marrocos, de onde é a origem deste estudo, o Ministro da Saúde recomenda o uso da cloroquina não restrito a casos graves, mas com controle e monitoramento.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. O estudo não traz o processo de sua revisão da literatura. Os autores classificam este estudo como "pequena revisão". Eles citam os estudos *in vitro* para justificar o uso da HCQ e CQ, mas estes possuem baixa qualidade metodológica. Além disso, os estudos clínicos citados possuem alto risco de viés, tais como o estudo descrito pelos autores, realizado pelo Instituto Mediterrâneo de Infecção. Ele foi criticado por vários pesquisadores por um erro metodológico sério, pois neste estudo não havia um grupo comparador para mensurar os desfechos.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

CLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS, HOLANDA E SUÍÇA*

Os autores descrevem as propriedades farmacocinéticas e de segurança da cloroquina (CQ) a partir de estudos que tratam de doenças como a malária, e outras que usam esse medicamento. Eles sugerem que as propriedades farmacocinéticas e de segurança da cloroquina direcionam para um uso seguro em casos de infecção viral aguda, como a COVID-19, e indicam o uso desse medicamento similar ao uso na malária, pela ausência de estudos clínicos específicos. O uso de antiácidos contendo magnésio pode diminuir a absorção de CQ. Os autores descrevem que o uso deste medicamento em infecções por SARS-CoV-2 deve ter monitoramento do intervalo QT. Além disso, a cloroquina possui uma margem de segurança muito estreita e, assim, deve ser dada atenção especial quanto a sua toxicidade, principalmente em crianças (neste grupo, um a dois comprimidos é potencialmente fatal). A dose terapêutica para a malária em adultos é de 10 mg / kg, enquanto uma dose única de 30 mg / kg pode ser letal. O uso da CQ deve ser estritamente monitorado, de acordo com os autores.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos, indicando uma boa qualidade metodológica do estudo. Estudos *in vitro* não demonstraram resultados promissores da CQ na COVID-19. As extrapolações do uso da CQ para a COVID-19 foram realizadas a partir de resultados parciais de estudos clínicos. Os autores realizaram uma descrição analítica dos resultados encontrados para malária, desta forma, são necessários estudos clínicos robustos sobre a segurança desse medicamento na COVID-19.

IECA E BRA

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

O estudo procura identificar as implicações da utilização de inibidores da enzima conversora de angiostenina (IECA) e bloqueadores de receptor de angiostenina II (BRA) por pacientes com problemas cardiovasculares e acometidos por COVID-19. Esses compostos são hipotetizados como agentes que induzem expressão de ECA2, considerada como possível ponte de entrada de SARS-Cov-2 nas células. Com base na revisão de uma série de estudos *in vivo* sobre os processos metabólicos envolvidos no sistema renina-angiostenina, os autores concluem que, no atual nível do conhecimento, a administração desses medicamentos deve ser mantida em pacientes com COVID-19 que apresentam problemas cardiovasculares. Ademais, indicam que alguns estudos ilustram melhora no quadro de pneumonia em pacientes que utilizam tais inibidores.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para verificar a qualidade de revisões narrativas. Uma análise crítica permitiu verificar que o artigo é criterioso na interpretação dos estudos selecionados, indicando evidências contrárias e a favor do uso de inibidores da enzima de conversão da angiostenina.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136

IECA E BRA

ARTIGO DE OPINIÃO \ SUÍÇA

Com base nas evidências atuais, os autores discutem que, no momento, não se pode descartar que o uso a longo prazo de IECAs e/ou ARBs facilitam a entrada de SARS-CoV-2 nas células e a replicação do vírus. Por outro lado, ainda não se sabe se o uso de IECA e / ou BRA em pessoas com a COVID-19 é benéfico em relação ao resultado pulmonar. Eles concluem que possivelmente, dependendo da fase da doença, o aumento da expressão inicial da ECA2 poderia potencialmente aumentar a infectividade, assim, o uso de IECA / BRA seria um fator de risco. Em contrapartida, uma vez infectado, a regulação negativa da ACE2 pode contribuir para a progressão da COVID-19. A substituição da ECA2 na fase da síndrome respiratória aguda pode ser benéfica. Ainda assim,eles enfatizam que, em pacientes mais idosos, a descontinuação desses medicamentos pode agravar a insuficiência cardíaca. Existe pouca dúvida que a insuficiência cardíaca é passível de efeito desfavorável no acometimento pulmonar da COVID-19. Para os autores, as incertezas em relação a ECA e BRA precisam ser urgentemente ser esclarecidas.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, foram atendidos 6/6 critérios, o que revela excelente qualidade metodológica. Os argumentos foram discutidos levando em consideração uma ampla referência sobre o tema.

VACINA CONTRA SARS-COV-2

ESTUDO *IN SILICO* \ IRÃ

Foi projetada, por meio de imunoinformática, uma vacina eficiente multi-epítopo composta pelas proteínas virais S, M, N e E contra o SARS-CoV-2. Esta vacina seria capaz de promover imunidade celular e humoral, e a produção de Interferon-gama (IFN-γ). Os epítopos utilizados tiveram capacidade de antigenicidade e nenhuma probabilidade de alergenicidade. Foram usados também adjuvantes (flagelina, HP-91 e HBD-3) para melhorar a imunogecinicidade e as propriedades físico-químicas e imunológicas da estrutura da vacina. Os resultados de Ellipro mostraram que 242 resíduos da vacina podem ser epítopos para células B conformacionais. O encaixe da vacina com os receptores Toll-Like 3, 5 e 8 provou uma interação apropriada entre a vacina e as proteínas receptoras. A clonagem *in silico* demonstrou que a vacina pode ser eficientemente expressa em Escherichia coli. A conclusão do estudo é de que a vacina multi-epítopo projetada é potencialmente antigênica, e tem capacidade de induzir respostas imunes humorais e celulares contra SARS-CoV-2, que poderia interagir adequadamente ativando resposta imune inata. Além disso, esta vacina possui estrutura de alta qualidade e características adequadas, como alta estabilidade e potencial de expressão em *Escherichia coli*.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliar a qualidade de estudos *in silico*, no entanto, este estudo utilizou uma variedade de métodos de bioinformática que podem melhorar a qualidade da abordagem. Os resultados *in silico* deste estudo precisam ser verificados usando modelos de laboratório e em animais. Cabe ressaltar que este estudo é um *preprint*, portanto, ainda não foi aceito para publicação em revista científica revisada por pares.

VACINA CONTRA SARS-COV-2

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

O objetivo do artigo é resumir o progresso recente sobre o desenvolvimento desta vacina, em particular nos antígenos candidatos, adjuvantes, modelos e tecnologias usadas. Atualmente, a proteína S é a formulação de antígeno mais promissora para a pesquisa da vacina SARS-CoV-2. As subunidades RBD e NTD da proteína S de SARS-CoV-2 também são antígenos candidatos. O artigo cita que, como os genomas dos coronavírus são muito variáveis, é melhor usar anticorpos que tenham como alvo diferentes epítopos para evitar o escape do vírus. Outras subunidades passíveis de serem usadas para desenvolvimento de vacinas incluem a subunidade S1, o domínio FP da subunidade S2, a proteína nucleocapsídio, a proteína membrana e a proteína envelope. Os autores ainda fazem um recorte para os tipos de formulação sendo desenvolvidos contra SARS-CoV-2, como vacinas com organismos vivos atenuados ou vacinas com células inteiras mortas, as quais vem sendo desenvolvidas por diversos centros. A ideia é usar a desoptimização viral para sintetizar vacinas "racionalmente projetadas". Quanto às vacinas à base de subunidades, os autores citam que a mais usada como antígeno é a proteína S. Dentre as instituições desenvolvendo essas vacinas, citam-se a Universidade de Queensland (tecnologia "grampo molecular"), a Clover Biopharmaceuticals Inc. (tecnologia "TrimerTag" com a subunidade de proteína S trimérica), a Novavax, a Johnson & Johnson, o Pasteur Institute e a Chongqing Zhifei Biological Products. Outros tipos de vacinas para SARS-CoV-2 em avaliação incluem vacinas de RNAm, vacinas de DNA, vacinas de vetor vivo e vacinas de epítopos.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade de revisões narrativas. Trata-se de um estudo relevante e com boa fundamentação teórica. No entanto, o processo de escolha e análise das referências incluídas não foi esclarecida. Ademais, seria interessante que os autores incluíssem os números de registro dos ensaios citados.

ÁCIDO LIPÓICO ALFA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo, sobre a eficácia e segurança do ácido lipóico alfa (ALA) para pacientes hospitalizados e críticos com COVID-19. Como o ALA é um antioxidante, espera-se que ele possa reduzir a resposta inflamatória sistêmica, melhorando o prognóstico de pacientes com COVID-19 crítica. O desfecho primário foi o escore de estimativa sequencial de falência de órgãos (SOFA) e o desfecho secundário foi a mortalidade em 30 dias. O tamanho amostral foi de 17 pacientes, sendo que 8 receberam ácido lipóico alfa e 9 receberam placebo. A idade média dos participantes era 63 anos (IQR: 59 a 66). Os grupos eram similares nas características principais no início do estudo. No que se refere ao escore SOFA, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (grupo placebo: aumento de 1,7 ponto; grupo ALA: aumento de 0,2 ponto; p=0,36). Já no desfecho de mortalidade em 30 dias, o grupo placebo teve 77,8% (7/9) de mortalidade, e o grupo ALA, 37,5% (3/8), porém não estatisticamente significativo (p=0,09). O estudo relata que “não houve eventos adversos não esperados”.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação de risco de viés em ECR da Cochrane, em geral, o estudo teve qualidade metodológica moderada. A ocultação da alocação foi realizada com envelopes selados e opacos. O cegamento de avaliadores de desfecho foi realizado e não houve perda de seguimento de nenhum paciente. No entanto, a geração da sequência aleatória foi incerta (“randomização mista”), o estudo não realizou cegamento de participantes e profissionais, o que caracteriza alto risco de viés de performance. Da mesma forma, o risco de viés de relato também é alto, uma vez que uma série de desfechos descritos não foram relatados. Ademais, o tamanho amostral é pequeno, o que coloca em cheque o poder estatístico do estudo.

GLICOCORTICOIDE

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Foram avaliados três casos. O que mais se destacou foi o de paciente com lúpus eritematoso sistêmico há 16 anos, que faz uso de prednisona oral desde o diagnóstico, que pode ter tido um derramamento viral (*viral shedding*) de 28 dias. O prolongamento do derramamento viral causa um aumento do período de infeciosidade da doença. Os pesquisadores acreditam que este alto intervalo pode ter ocorrido pela imunossupressão causada pelo uso da prednisona. Deste modo, os autores recomendam que pessoas imunocomprometidas e com COVID-19, que fazem uso prolongado de glicocorticoides, devem se avaliadas por mais tempo do que os 14 dias convencionais.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06/08 critérios foram atendidos. Apesar de atender boa parte dos critérios, a relação entre a prednisona e o derramamento viral foi fragilmente discutida. Não há evidências que esta tenha sido a causa do prolongamento do derramamento viral. Além disso, os autores também não avaliam se há, na literatura, a relação entre uso de glicocorticoides com prolongamento do derramamento de outros vírus.

HEPARINA

SÉRIE DE CASOS \ *BRASIL*

Os autores descrevem os resultados dos primeiros 27 pacientes diagnosticados com COVID-19 (por PCR-RT), tratados com enoxaparina, contra a coagulação intravascular disseminada. Dos 27 pacientes, 70% eram do sexo masculino, a idade média foi de 56 ± 17 anos, o IMC médio foi de 28,8 ± 6 kg/m2 e comorbidades estavam presentes em 56% deles. Todos apresentavam algum grau de comprometimento pulmonar, avaliado por tomografia, no início da internação. O protocolo de anticoagulação foi iniciado em média 3,4 ± 4,0 dias após a internação. Quinze dos 27 pacientes (56%) receberam alta hospitalar após 7,3 (± 4,0) dias. Durante o período do estudo, não foram observados óbitos ou complicações hemorrágicas devido à anticoagulação. Os autores sugerem o importante papel da coagulação intravascular disseminada como um dos principais mecanismos de falência de órgãos na COVID-19 e a potencial resposta à terapia de anticoagulação precoce.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 7/10 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Não foram descritos, de forma clara, os critérios de inclusão dos pacientes, as informações demográficas do local/clínica e informações sobre as análises estatísticas utilizadas. Por fim, os próprios autores relatam que o fato deste estudo ser retrospectivo, sem um grupo controle, ainda não permite concluir definitivamente que a heparina em doses personalizadas deva ser sistematicamente empregada em pacientes com COVID-19.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ *CHILE, ÍNDIA E POLÔNIA*

O estudo promove uma explicação da estrutura molecular do SARS-CoV-2, processo de infecção nas células humanas e mecanismo de reprodução viral. Além disso, revisa as investigações sobre o efeito de medicamentos em vírus semelhantes (ex. SARS-CoV e MERS-CoV) ao SARS-CoV-2 e que poderiam ser reposicionados ao combate da COVID-19. Basicamente, esses medicamentos tem efeito

no processo de endocitose, por meio do bloqueio do mecanismo de ligação do vírus na célula humana, e da replicação do vírus. Os alvos são proteína S, proteína E e estrutura da protease viral. Com base em estudos experimentais e modelos computacionais, os autores fazem os seguintes apontamentos sobre compostos aplicados contra SARS-CoV-2 e vírus semelhantes: 1) (Hidroxi)cloroquina: eficácia no tratamento de pneumonia e diminuição da carga viral. Efeitos positivos quando administrado juntamente com Azitromicina, porém os estudos possuíam amostra pequena, o que pode enviesar o resultado; 2) Ivermectina: estudos *in vitro* demonstraram redução de carga viral de SARS-CoV-2; 3) Remdesivir: pode ter efeito positivo se administrado precocemente e em pacientes com sintomas moderados. Estudos *in vitro* demonstraram eficácia do medicamento em conjunto com cloroquina; 4) Lopinavir/Ritonavir: estudos não mostraram eficácia no tratamento da COVID-19; 5) Ebselen: estudos computacionais indicaram esta molécula sintética com possibilidade de ligação ao SARS-CoV-2; quantificação por PCR em tempo real indicou inibição da carga viral; 6) Plasma convalescente e anticorpos monoclonais: estudos mostram eficácia no combate à COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para verificar a qualidade de revisões narrativas. Uma análise crítica permitiu verificar que o estudo não indicou o método utilizado para a seleção dos artigos revisados, tanto com relação às bases de dados como sobre os termos de busca empregados, dificultando o entendimento sobre os critérios de inclusão. Além disso, os autores não realizaram uma análise crítica dos artigos incluídos, assim como não evidenciaram possíveis fragilidades. Sendo assim, os resultados dessa revisão precisam ser interpretados com cautela.

MEDICINA TRADICIONAL CHINESA

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

O estudo mostra um panorama sobre a epidemiologia da COVID-19, sintomas e processo de infecção pelo SARS-CoV-2. Ilustra o papel da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) para o tratamento da doença. Com base na literatura, cita uma série de infusões da MTC com capacidade de atenuar sintomas da COVID-19. As seguintes infusões foram mencionadas: Ma Xin Gan Shi e Da Yuan Yin podem aliviar dores no peito, tosse e crise de asma em pacientes com COVID-19. Os compostos dessa infusão foram verificados com forte ligação à proteínas 3CL do vírus SARS-CoV; Qing Fei Pai Du: infusão com melhoras significativas nos sintomas em acometidos por SARS-CoV. Adicionalmente, cápsulas Huo Xiang Zheng Qi ajudam no tratamento das alterações gastrointestinais; Cápsulas Lian Hua Qing Wen e Fang Feng Tong Sheng podem ser usadas para tratamento de febre, fadiga e tosse em acometidos por COVID-19. Por último, os autores cogitam a possibilidade de terapias complementares, como acupuntura e Tai Chi para melhoria do sistema imunológico e capacidade pulmonar. Por fim, os autores defendem que, em face da inexistência de tratamentos efetivos para COVID-19, os procedimentos da medicina ocidental podem ser desenvolvidos em conjunto com a MTC, principalmente para o tratamento sintomático da doença.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para verificar a qualidade de revisões narrativas. No entanto, o estudo não demonstra as ferramentas utilizadas para busca da literatura citada. Para uma maior compreensão da dimensão do estudo, seria interessante que o autores descrevessem os termos de busca e bases pesquisadas.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

ESTUDO *IN SILICO*\ *TURQUIA*

O estudo faz uso de triagem virtual para o reposicionamento de agentes com capacidade de agir sobre proteases do vírus SARS-CoV-2. O alvo é a enzima Mpro, a qual desempenha um papel essencial na replicação e transcrição do RNA viral. O estudo identificou 4 medicamentos disponíveis com possibilidade de ação na enzima, são eles: Talampicilina, Lurasidona, Rubitecan e Loprazolam. Além dessas drogas, outros 4 compostos diponíveis na base de dados ZINC15 (repositório de compostos utilizados em triagens virtuais) poderão ser testados no futuro quanto a ação sobre a Mpro: ZINC000000702323, ZINC000012481889, ZINC000015988935 e ZINC000103558522.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliar a qualidade de estudos *in silico*. Contudo, este trabalho apresentou de forma clara os objetivos a serem atingidos. Além disso, trata-se de artigo já publicado em sua versão final e que foi submetido a revisão por pares. Ressalta-se que as drogas e compostos selecionados precisam ser investigados em estudos clínicos.

PERFIL DE RESPOSTA CELULAR TH17

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Os pesquisadores que trabalham com o intuito de desenvolver uma vacina para COVID-19 devem levar em consideração a imunopatologia eosinofílica que pode estar ligada a uma resposta imunológica Th17. Embora comumente relacionada a respostas Th2, inúmeros estudos confirmam que a eosinofilia tecidual também está sob o controle das respostas Th17. Interleucinas-17 e o perfil de indução Th17 promovem ativação e infiltração eosinofílica e o extravasamento eosinofílico da medula óssea para os pulmões. Deste modo, o papel potencial das respostas Th17 tem implicações em termos de produção e desenvolvimento clínico de vacinas para a COVID-19.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Embora os autores demonstrem preocupação com o desenvolvimento de vacina que desconsiderem as respostas imunológicas do tipo Th17, eles apresentaram poucos dados concretos sobre a importância desse perfil em outras vacinas.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

INIBIDORES DE PROTEASE

ESTUDO *IN VITRO* \ ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

Cinco inibidores de protease foram selecionados como objeto do estudo. A avaliação de citotoxicidade celular eliminou um dos compostos, os outros foram bem tolerados. Em seguida, verificou-se a capacidade de inibição destes compostos contra SARS-CoV-2. Todos os quatro compostos apresentaram atividade antiviral potente com valores de CE 50 variando de 0,49 a 3,37 µM. O composto mais promissor foi o inibidor da calpaína XII, que mostrou EC 50 de 0,49 µM no ensaio CPE primário e EC 90 de 0,45 µM no ensaio VYR secundário. A título de comparação, os autores apresentam os valores de um ensaio com remdesivir (ensaio VYR – EC 50 de 0,77 µM). A mesma avaliação foi realizada com o vírus da influenza A, porém, estes compostos não inibiram sua replicação, sugerindo que a atividade antiviral destes quatro compostos (boceprevir, inibidores da calpaína II, XII e GC-376) sejam específicos contra SARS-CoV-2.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de estudos *in vitro*. Contudo, observa-se que o artigo está bem detalhado, com extensa referência bibliográfica, coerente com o trabalho desenvolvido. Todas as etapas dos ensaios, materiais utilizados e resultados foram descritos de forma clara. Portanto, considera-se que o artigo possui boa qualidade metodológica.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

Neste artigo, o Comitê Diretor da Sociedade Americana de Transplante e Terapia Celular, baseando-se na literatura científica, oferece recomendações de gerenciamento de práticas farmacêuticas e gerenciamento clínico na COVID-19, em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas e terapia celular. Os autores ressaltam que, à medida que as intervenções terapêuticas contra a COVID-19 se expandem, a colaboração com farmacêuticos clínicos será fundamental para garantir uma administração segura desses tratamentos em pacientes receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Atenção deve ser dada às interações medicamentosas e à possível toxicidade desses tratamentos. Por exemplo, um monitoramento cardíaco mais intenso pode levar a interrupção de agentes prolongadores do intervalo do QTc administrados concomitantemente. Ainda, os autores alertam para cuidados na cadeia de suprimento de alguns medicamentos como hidroxicloroquina e tocilizumabe. O artigo traz ainda uma revisão dos mecanismos de ação e dos ensaios com os principais fármacos que vem sendo utilizados contra a COVID-19, tais como cloroquina/hidroxicloroquina, remdesivir, lopinovair/ritonavir, plasma convalescente, tocilizumabe e ruxolitinibe.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Apesar da extensa revisão bibliográfica apresentada, não houve detalhamento da metodologia utilizada para a seleção dos artigos (bases de dados utilizadas, palavras-chave, critérios de inclusão dos estudos, etc). A maioria dos artigos que compõem essa revisão se referem aos mecanismos de ação dos fármacos e dos ensaios conduzidos na atualidade.

REMDESIVIR

ESTUDO *IN SILICO* \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Estudo destaca a importância em considerar o equilíbrio entre incorporação e as propriedades de excisão de análogos de nucleosídeos (NAs) entre as polimerases de RNA dependentes de RNA viral (RdRp) e exonuclease (ExoN). A classe mais promissora de amplo espectro de inibidores da RdRp, com mais de 25 compostos aprovados para o tratamento de doenças virais clinicamente importantes, são os NAs. Os coronavírus são desafiadores para ação dos medicamentos de NA, devido à presença de um domínio de exonuclease (ExoN) nestes vírus. Eles são capazes de extrair NAs incorporados e, assim, desenvolvem resistência aos antivirais disponíveis. Os autores mapearam análogos de nucleosídeos em experimento *in vitro*. Assim, identificaram que o GS-441524 (metabólito ativo do Remdesivir) aborda ambos os sítios ativos de enzimas (RdRp e ExoN) de maneira consistente com incorporação significativa, terminação tardia da cadeia e excisão alterada devido ao grupo ribose 1′-CN, o que pode explicar o aumento do efeito antiviral em comparação com outros análogos disponíveis. O acoplamento de NAs com inibidores de ExoN pode ser uma opção e pode reduzir ainda mais o potencial de escape viral. O remdesivir é a molécula em estudos de fase III e que ainda está em execução.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação metodológica de estudos *in silico*. O estudo descreve bem os seus objetivos. Os autores trazem um referencial teórico sobre estudos *in vitro* e *in vivo* de análogos de nucleosídeos para vírus SARS-CoV e não especificamente para SARS-CoV-2, e realiza um estudo com modelo *in vitro* de mapeamento da atuação dessas moléculas. Eles usaram estruturas disponíveis de proteínas RdRp e ExoN do SARS-CoV e a exonuclease N do vírus Lassa para derivar modelos de enzimas SARS-CoV-2 cataliticamente competentes. Os autores ratificam que é improvável que a estrutura e função do RdRp do SARS-CoV-2 seja diferente do SARS-CoV, podendo ser usado como modelo.

METILPREDNISOLONA, CLOROQUINA OU HIDROXICLOROQUINA, TOCILIZUMABE, ULISTATINA

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

O estudo discute como a tempestade de citocinas na COVID-19 pode estar associada a gravidade da doença, e, portanto, ser um fator de prognóstico. Por isso, o autor propõe que terapias imunomodulatórias sejam empregadas em conjunto com antivirais. Corticosteróides são usados como imunomoduladores, contudo, na COVID-19, existem preocupações no que se refere ao atraso da remoção viral. Um artigo é citado, com 201 pacientes, no qual o uso de metilprednisolona foi associado a menor risco de morte. Dessa maneira, as recomendações chinesas consideram o uso de corticoides somente em pacientes críticos, em doses baixas a moderadas (máximo de 2mg/Kg/ dia de metilprednisolona) de 3 a 5 dias. Cloroquina e hidroxicloroquina têm sido usadas para COVID-19, e os autores citam os estudos clínicos já publicados. O autor discute seus possíveis mecanismos de

imunomodulação, como reduzir a produção de citocinas pró inflamatórias envolvidas na tempestade de citocinas da COVID-19. O tocilizumabe é citado como um anticorpo monoclonal específico que tem como alvo os receptores da citocina IL-6. Esse agente também é recomendado pelas diretrizes de tratamento chinesas para pacientes graves e críticos, com lesões extensas pulmonares e concentração plasmática de IL-6 alta. No entanto, após discutir o mecanismo de ação do medicamento, cita que a experiência clínica de tocilizumabe em doenças virais é limitada. Ademais, seu alto custo e preocupações com segurança podem ser barreiras para seu uso na COVID-19. A ulistatina também é citada como terapia potencial, indicadas por especialistas no caso de lesões pulmonares exacerbadas.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Trata-se de um estudo relevante e com boa fundamentação teórica, no entanto, não foram esclarecidos os critérios de escolha dos artigos abordados, nem as bases pesquisadas. Assim, é possível que o autor esteja usando as evidências para embasar sua própria opinião.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton S, Ambati J. **Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19**. MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920
2. Picot S, Martyc A, Bienvenua AL, *et al*. **Coalition: Advocacy for prospective clinical trials to test the post-exposure potential of hydroxychloroquine against COVID-19**. One Health. https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100131
3. Saqrane S, El Mhammedi MA. **Review on the global epidemiological situation and the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19**. New Microbes and New Infections,vol.35, May 2020. https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100680
4. Smit C, Peeters MYM, van den Anker JN, Knibbe CAJ. **Chloroquine for SARS-CoV-2: Implications of Its Unique Pharmacokinetic and Safety Properties**. Clin Pharmacokinet. 2020 Apr 18;. doi: 10.1007/s40262-020-00891-1. [Epub ahead of print]
5. Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J. **Clinical Implications of SARS-CoV-2 Interaction with Renin Angiotensin System**. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.028
6. Sommerstein R, Kochen MM., Messerli FH, Christoph G. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect?** Journal of the American Heart Association. 2020;9(7):e016509.
7. Yazdani Z, Rafiei A, Yazdani M, Valadan R. **Design an efficient multi-epitope peptide vaccine candidate against SARS-CoV-2: An in silico analysis**. bioRxiv. 2020;2020.04.20.051557.
8. Zhang J, Zeng H, Gu J, Li H, Zheng L, Zou Q. **Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2.** Vaccines (Basel). 2020 Mar 29;8(2). doi: 10.3390/vaccines8020153. Review.
9. Zhong M, Sun A, Xiao T, Yao G, Sang L, Zheng X, *et al*. **A Randomized, Single-blind, Group sequential, Active-controlled Study to evaluate the clinical efficacy and safety of α-Lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 COVID-19**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.15.20066266. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/04/21/2020.04.15.20066266.abstract
10. Han Y, Jianga M, Xiab D, Heb L, Lv X, Liaoc X, Meng J. **COVID-19 in a patient with long-term use of glucocorticoids: A study of a familial cluster**. Clinical Immunology 214 (2020) 108413.
11. Negri EM, Piloto BM, Morinaga LK, *et al*. **Heparin therapy improving hypoxia in COVID-19 patients – a case series**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20067017.
12. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 **Coronavirus Structure, Mechanism of Action, Antiviral drug promises and rule out against its treatment**. J Biomol Struct Dyn [Internet]. 2020;1–14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32306836
13. Cui HT, Li YT, Guo LY, Liu XG, Wang LS, Jia JW, *et al*. **Traditional Chinese medicine for treatment of coronavirus disease 2019: a review**. Tradit Med Res. 2020;5(2):65–73.
14. Elmezayen AD, Al-Obaidi A, Şahin AT, Yelekçi K. **Drug repurposing for coronavirus (COVID-19): in silico screening of known drugs against coronavirus 3CL hydrolase and protease enzyme**s. J Biomol Struct Dyn [Internet]. 2020; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32306862
15. Hotez PJ, Bottazzi ME, Corry DB. **The Potential Role of Th17 Immune Responses in Coronavirus**

Immunopathology and Vaccine-induced Immune Enhancement. Microbes and Infection. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.04.005

16. Ma C, Hurst B, Hu Y, Szeto T, Tarbet B, Wang J. **Boceprevir, GC-376, and calpain inhibitors II, XII inhibit SARS-CoV-2 viral replication by targeting the viral main protease**. BioRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.20.051581.
17. Mahmoudjafari Z, *et al*. **American Society for Transplantation and Cellular Therapy Pharmacy Special Interest Group Position Statement on Pharmacy Practice Management and Clinical Management for COVID-19 in Hematopoietic Q1 Cell Transplantation and Cellular Therapy Patients in the United States**. Biol Blood Marrow Transplant. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.04.005
18. Shannon A, Le NT, Selisko B, Eydoux C, Alvarez K, Guillemot JC, *et al*. **Remdesivir and SARS-CoV-2: Structural requirements at both nsp12 RdRp and nsp14 Exonuclease active-sites**. Antiviral Res. 2020 Apr 10;178:104793. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104793. [Epub ahead of print]
19. Zhao M. **Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies**. International Journal of Antimicrobial Agents (2020). doi: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105982
20. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (21 de abril de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 21/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04354428/ EUA	Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples	Hidroxicloroquina e ácido fólico; Hidroxicloroquina e azitromicina	Ácido ascórbico e ácido fólico	Recrutando	21/04/2020	University of Washington; Bill and Melinda Gates Foundation
2	NCT04354597/ Jordania	Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples	Hidroxicloroquina e azitromicina como profilaxia	Sem tratamento	Ainda não recrutando	21/04/2020	Iyad Sultan|King Hussein Cancer Center
3	NCT04354870/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina como profilaxia pré exposição	Sem tratamento	Recrutando	21/04/2020	NYU Langone Health
4	NCT04355026/ Slovênia	Expectorante; Antimalárico	Bromexina e hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina	Recrutando	21/04/2020	General and Teaching Hospital Celje
5	NCT04354441/ Canadá	Antimalárico	Hidroxicloroquina (somente grávidas)	Placebo	Ainda não recrutando	21/04/2020	Sir Mortimer B. Davis-Jewish General Hospital
6	NCT04355052/ Israel	Antimalárico; Inibidor de serina protease	Hidroxicloroquina e camostat mesylate	Hidroxicloroquina e azitromicina	Recrutando	21/04/2020	Sheba Medical Center
7	NCT04354831/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente para pacientes na UTI	Plasma convalescente para pacientes fora da UTI	Ainda não recrutando	21/04/2020	Medical College of Wisconsin; Froedtert Hospital
8	NCT04355767/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Plasma padrão	Ainda não recrutando	21/04/2020	Stanford University
9	NCT04355897/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	21/04/2020	The Christ Hospital
10	NCT04354714/ EUA	Antineoplásico	Ruxolitinib	Sem comparador	Ainda não recrutando	21/04/2020	Washington University School of Medicine; Incyte Corporation
11	NCT04355793/ EUA	Antineoplásico	Ruxolitinib	Sem comparador	Disponível	21/04/2020	Incyte Corporation
12	NCT04354389/ Itália	Antiviral	DAS181	Placebo	Ainda não recrutando	21/04/2020	Ansun Biopharma, Inc.
13	NCT04355936/ Argentina	Anti-hipertensivo	Telmisartan	Tratamento padrão	Recrutando	21/04/2020	Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
14	NCT04354805/ Egito	Neuroléptico	Clorpromazina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	21/04/2020	Cairo University

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 21/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
15	NCT04355143/ EUA	Antigotoso	Colchicina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	21/04/2020	University of California, Los Angeles
16	NCT04355247/ Porto Rico	Corticosteróide	Metilprednisiolona como profilaxia da tempestade de citocinas	Sem comparador	Recrutando	21/04/2020	Auxilio Mutuo Cancer Center
17	NCT04355364/ França	Medicamento para fibrose cística	Dornase Alfa em inalação	Tratamento padrão	Recrutando	21/04/2020	Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild; University Hospital, Strasbourg, France
18	NCT04355494/ França	Produto biológico	Eculizumabe	Sem comparador	Available	21/04/2020	Alexion Pharmaceuticals
19	NCT04354259/ Canadá	Imunomodulador	Peginterferon Lambda-1A	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	21/04/2020	University Health Network, Toronto
20	NCT04355728/ EUA	Terapia celular	Células-tronco mesenquimais do cordão umbilical	Tratamento padrão	Recrutando	21/04/2020	Camillo Ricordi; University of Miami
21	NCT04355676/ EUA	Antineoplásico	Selinexor 20mg	Selinexor 40mg	Ainda não recrutando	21/04/2020	Karyopharm Therapeutics Inc
22	NCT04355962/ Alemanha	Anestésicos gerais voláteis e gasosos	Sevoflurane	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	21/04/2020	University of Zurich
23	NCT04355429/ França	Anti-hipertensivo	Captopril 25mg	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	21/04/2020	Assistance Publique-H√¥pitaux de Paris
24	NCT04354155/ EUA	Anticoagulante	Enoxaparina	Sem comparador	Ainda não recrutando	21/04/2020	Neil Goldenberg; Johns Hopkins All Children's Hospital
25	NCT04355637/ Espanha	Glicocorticóide	Budesonida	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	21/04/2020	Sara Varea; Fundacion Clinic per a la Recerca Biom√©dica

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e registrados em 20/04/2020.[20]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ /Secretaria de Saúde Fortaleza
01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e registrados em 20/04/2020.[20]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP
08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e registrados em 20/04/2020.[20]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti - HEMORIO
17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA
17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais- PUCMG
18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo.	Diretoria de Ensino e Pesquisa- DENPE
18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas- UNICAMP

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.